动 物 学 研 究 2011，Feb. 32(1): 1−3 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research DOI：10.3724/SP.J.1141.2011.01001

人类疾病的动物模型

徐 林*

(中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所， 云南 昆明 6500223)

摘要：发展对人类疾病有效的预测、预防、诊断和治疗等途径, 一直是人口健康领域关注的焦点。任何人类疾病似乎都可归咎于遗传背景和环境因素的共同作用，并影响到疾病的发生、病程、药物疗效和预后等。最有效的研究策略是直接针对患者的各方面临床研究, 但这一策略常常会面临着同一临床症状却有不同病因 (异质性)、个体差异显著 (如治疗效果因人而异) 以及难以回溯性地研究人类疾病的发生、发展 (如发病以前的事件或经历)等问题, 而且医学伦理学的要求使得大量医学研究和新药新疗法不能直接应用于人体, 必须先有动物实验阐明其安全性和必要性。最佳的研究策略是创建人类疾病的动物模型, 因为可严格地控制病因、遗传背景、环境因子等, 也可跟踪性研究动物模型病症的发生、发展、治疗反应和结局等, 但这一策略也常常面临着一系列问题和误解。对此,在《动物学研究》出版《灵长类动物与人类疾病模型》专刊之际, 撰写此评述性论文, 将系列问题和误解一一提出, 并讨论其应对策略。

关键词：动物模型; 人类疾病; 非人灵长类; 新药开发
中图分类号：R-332; Q959.848; R954 **文献标志码**：A **文章编号**：0254-5853-(2011)01-0001-03

Animal models of human diseases

XU Lin*

（*Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences & Yunnan Province, Kunming Institute of Zoology, Kunming Yunnan 650223, China*）

Abstract: The development of efficient ways to predict, prevent, diagnose and treat human diseases is of great interest to human society and is a focus of life science research. It is widely believed that all human diseases may be attributed to the interaction between genetic and environmental risk factors, and this interaction influences the genesis, course, drug response and outcome of the diseases. The most effective approach for research into human diseases is the clinical study, but this can be hampered by disease heterogeneity, marked individual differences and the difficulty in tracking the history and course of a disease. Additionally, no study should be performed on humans without preclinical assessments in non-human animals. The best strategy for research into human diseases is to use animal models that mimic the genesis, course, drug response and outcomes of human disease and where the etiology, genetic background and environmental factors can be strictly controlled, unfeasible in clinical studies of humans. However, there are many problems associated with the study of animal models for human disease, some of which are based on misunderstanding. For this special issue of *Zoological Research* we discuss these problems and misunderstandings.

Key words: Human diseases; Animal models; Nonhuman primates; Drug development

1 模式动物与动物模型

模式动物, 是指除人类以外的动物物种, 广泛应用于疾病或生物学研究, 例如线虫广泛应用于发育、衰老等遗传学和代谢学的研究; 果蝇广泛应用于发育的基因调控、学习和记忆、基因功能发现等研究; 小鼠广泛应用于基因操作和功能研究; 比格犬广泛应用于药物长期毒性评价等。这些动物就是相应研究目标的模式动物, 最终目的可应用于人类疾病的预测、预防、诊断和治疗等。截然不同的是, 动物模型, 是指除人类以外的活体动物实验, 广泛

收稿日期：2010-12-06; 接受日期：2010-12-24
基金项目：中国科学院知识创新工程重要方向项目（KSCX2-EW-R-12）和中国科学院基础前沿研究专项项目（KSCX2-EW-J-23）资助
*通讯作者 (Corresponding author) 暨第一作者简介：都柏林大学三一学院药理治疗系博士、百人计划和 NSFC 杰出青年基金获得者。现任中国科学院昆明动物研究所学术委员会、动物模型与人类疾病机理重点实验室主任，中国神经科学学会基础与临床精神病学分会副主任委员。长期从事疾病动物模型与神经可塑性研究及新药研发，参与化学药物一类新药抗老年痴呆症酚克络酮的筛选、药效评价、负责天然药物一类新药抗抑郁症奥生乐赛特的筛选、药效评价。

应用于疾病或生物学研究。简单来说, 就是用模式动物建立动物模型, 例如抑郁症的大鼠模型, 就是指利用模式动物大鼠, 建立动物模型研究抑郁症。

2 人类疾病与动物模型

抑郁症是一种人类疾病，表现为人类大脑情绪功能持续低下。抑郁症的动物模型是指用活体动物实验研究抑郁症，不等价于人类疾病。从系统进化的角度看, 大鼠也有情绪功能及其相应的细胞分子机制，研究大鼠的情绪功能揭示人类抑郁症是完全可行的。实际上人类疾病的动物模型具有严格的定义。理想的动物模型至少需要满足三个一致性验证：与人类疾病具有相似的发病机理 (疾病同源性)、与人类疾病具有相似的行为表象(表象一致性)、与人类疾病具有相似的药物治疗反应 (药物预见性)。目前啮齿类 (大鼠、小鼠) 被广泛应用于建立人类疾病的动物模型包括抑郁症动物模型; 但是啮齿类与人类之间存在极大的种属差异, 致使人类疾病的动物模型很难同时满足上述三个一致性条件。最典型的例子发生在生物医药领域, 活体动物实验证明 1 万个活性物质, 最终仅有 1 个物质能通过临床试验成为新药, 其他活性物质因成药性差、临床无效或毒性等被淘汰。因此，建立人类疾病的动物模型需要新的策略。

3 新药研发的核心问题—— 成药性

用大鼠建立人类疾病的动物模型, 以发现活性物质的有效性剂量范围；用大鼠和比格犬进行药物安全评价, 以发现活性物质的毒性剂量范围; 用有效性和毒性剂量之间的窗口, 以判断活性物质的成药性, 已经成为生物医药领域的惯例。 但是新药研发的成功率仍然仅有万分之一。新药临床试验无效仅涉及风险投入失败, 经济损失相对较小; 而新药临床试验出现致死毒性, 历史上已经使得一些医药企业付出巨额的经济赔偿而破产。其最根本原因在于大鼠和比格犬与人类之间存在巨大的种属差异。

为了避免出现临床无效和致死毒性, 并且提高新药研发的成功率, 绝大多数医药企业采用的策略是开发已有临床药物的类似结构新药(“me too” or “me better” drugs)或类似作用机理新药(similar mechanism of action, SMOA drugs)。几十年来的事实表明, 这种策略使新药研发的成功率提高, 但是许多如此的新药并不能产生更佳的临床疗效, 而且许多临床药物的缺点也被这些新药继续保留，因而对疾病的治疗并没有实质性改善。

实际上许多有实力的医药企业已经采取了更好的策略, 就是利用非人灵长类动物建立人类疾病的动物模型来评价活性物质的有效剂量范围; 利用非人灵长类动物进行药物安全评价。这给创新药物研发仅带来了一线生机, 其原因是非人灵长类动物资源已经非常匮乏, 动物保护、动物伦理、昂贵的实验费用和难以忍受的实验周期等因素限制了这一策略的推广。

4 创制人类疾病的猴模型和树鼩模型的必要性

无论各种成本有多昂贵, 针对一些人类重大疾病仍然只能利用非人灵长类动物建立动物模型, 这些疾病包括艾滋病、老年痴呆症等。其原因是一方面艾滋病、老年痴呆症的猴模型能更好地模拟人类疾病;另一方面用其他动物很难建立此模型, 例如 HIV 仅感染部分灵长类和人类。此外，相对于人类来说, 正常大鼠的工作记忆能力已经非常低下，类似于人类痴呆症,它们完全不能完成 Wisconsin 延缓反应工作记忆任务, 显然用大鼠建立老年痴呆症具有严重缺陷。发展这些重大疾病的猴模型就具有不可替代性, 有很好的前景应用于发现有效的预测、预防、诊断和治疗等新途径。

然而, 人类疾病的猴模型也存在类似于人类疾病的临床研究问题。几十年来众多的灵长类种类的饲养繁殖并没有能够建立遗传背景可控的品系, 猴本身的各种生理指标和疾病也不够清楚, 因而人类疾病的猴模型研究中个体差异显著问题无法克服, 跟踪性研究猴模型病症的发生、发展、治疗反应和结局等也因周期漫长而受到极大限制。另外, 基于猴的基因操作相对于小鼠和果蝇来说, 还处于起步阶段, 通过定点、定时表达外源基因和基因敲除来研究基因功能和分子机理还有很长一段路要走。正因为如此, 猴模型研究特别需要国家层面的长期地、稳定地大力支持。

也许作为非人灵长类模型的补充, 创建人类疾病的树鼩模型是一个非常有前景的发展策略。核基因组和线粒体基因组研究表明, 狐猴、树鼩、灵长类是亲缘关系最密切的姐妹。树鼩广泛分布于我国西南地区 (云南、四川、西藏、贵州、广西等) 和东南亚。树鼩体型小, 体重为 100～250 g, 无明显

繁殖季节，妊娠期大约45天，每胎2～4只，有利于饲养、繁殖和研究。国际上之所以选择比格犬进行药物长期毒性评价，是因为比格犬温顺、神经发育良好，易于显示药物的长期毒性。树鼩的神经系统高度发育，前额叶皮层结构已经与懒猴接近，与丘脑之间已经形成双向投射，脑体重比是包括人类的所有动物中最高的。利用树鼩进行药物长期毒性评价、创制新型的人类疾病的动物模型，可能均具有更好的临床意义。此外，现有动物物种中，仅有树鼩、猩猩和人类对 HBV 有易感性，创制 HBV 的树鼩模型就具有不可替代性，一旦成功不仅可广泛应用于新药评价,也可广泛应用于疾病的预测、预防、诊断等研究。树鼩对心理应激极其敏感，适合于建立社会竞争失败病因学抑郁症模型。树鼩有自发糖尿病、近视等疾病，其发病机理与人类几乎完全相同。实际上，由于对树鼩的研究极少，人类疾病的树鼩模型研究更少，有可能树鼩也适合许多其他重大疾病的动物模型研究，有待于深入探索，例如树鼩自发肿瘤率极高、饮酒不醉等，但研究报道甚少。由于树鼩及人类疾病的树鼩模型在人口健康领域的良好前景，且形成一个遗传背景清晰可控的树鼩品系 (昆明树鼩品系) 耗时很长，这都需要国家层面长期、稳定的大力支持。

5　人类疾病的动物模型的重要性

发现活性物质的最佳策略无疑是高通量、高内涵的靶点或功能筛选。然而，考虑到活性物质的成药性问题，这种策略却导致新药研发的成功率极低。因为无论是有效性还是毒性都需要在活体动物和活体人体试验中去验证。国际上推崇高通量、高内涵的靶点或功能筛选很大程度上是因为经济成本、动物伦理的缘故，不得不忍受新药研发后期的高风险。如果从活性物质的筛选就使用人类疾病的动物模型，发现其剂量–效应关系、给药时间–效应关系、效应的物质结构依赖性等特点，试验结束后观测几周动物健康状态、内脏器官病理和死亡情况等，将对新药研发后期的吸收、代谢、安全性等问题有很好地阐述，就可规避许多新药研发风险。简言之就是在人类疾病的动物模型中有效、无毒以阐明该活性物质的成药性。许多时候因为供试品量小而放弃动物模型筛选。如果仔细测算，仍然有规律可寻。一般来讲 1～10 mg/kg 的剂量，如果在人类疾病的动物模型中无效，需要更高的剂量才有效，那么该活性物质在后期研发中的成药性，可能会因毒副作用而受到限制的可能性更大。活性筛选过程中，剂量从低到高，动物也可反复使用，5～10 mg 就可确定该物质是否有活性。而靶点筛选或体外筛选也常需要几毫克供试品，相比之下，人类疾病的动物模型筛选所需要的供试品量是完全可以接受的，因为一旦有活性，就已经排除了许多后期问题。人类疾病的动物模型筛选中，重要的是专门的熟练技术员在双盲的条件下固定地操作实验，以确保实验的客观性和稳定性。

6　动、植物来源的传统中药资源是成药性的最佳基础

传统中医药验方已经广泛应用于人类疾病治疗，其安全性和有效性有一定保障。依据中医药验方，挖掘动、植物来源的传统中药资源中的天然物质，并用理想的人类疾病的动物模型进行活性筛选和药效学评价，很大程度上既可避免该活性物质新药临床试验的无效,又可避免新药临床试验的毒性问题。我国特别是云南省拥有世界上最丰富的生物多样性资源，赋予了我国天然活性物质新药研发的宝库和独特的疾病研究及新药评价的动物模型创制优势，是新药研发源头创新的根本基础之一。

中国科学院昆明动物研究所开展了长达几十年的活性多肽和动物毒素研究，取得了系列重要成果，同时长期以来也为中国科学院昆明植物研究所提供了天然物质的活性筛选和药效评价。从云南省特有动植物资源中发现的几千种天然物质中，得到一系列药物先导分子和候选分子，并在植物所和动物所的密切合作下研发了抗艾滋病、抗老年痴呆、抗抑郁症等新药。因此，如能进一步发展壮大“中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室”，把动植物和微生物资源、动植物化学、动物模型等资源性和技术性优势转化为集成体系优势，将在昆明地区形成具有国际影响力的新药研发源头创新的集成体系，将为我国新药创制赶超世界一流水平，为响应云南省政府大力发展生物医药支柱产业奠定良好基础。

致谢：中国科学院昆明动物研究所姚永刚研究员、梁　斌研究员、陈策实研究员、赵旭东研究员、胡新天研究员对本文给予批评指正，谨致谢意。